

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平4-59779

⑬ Int. Cl.<sup>8</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成4年(1992)2月26日

C 07 D 487/22  
A 61 K 49/00

C 7019-4C  
8415-4C

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全17頁)

⑮ 発明の名称 ボルフィリン誘導体とその用途

⑯ 特 願 平2-168499

⑰ 出 願 平2(1990)6月28日

⑱ 発 明 者	阪 田 功	岡山県笠岡市小平井1766番地の4
⑱ 発 明 者	中 島 進	北海道旭川市緑が丘五条4丁目4番地の34
⑱ 発 明 者	小 清 水 弘一	奈良県奈良市法蓮山添西町856番地の10
⑱ 発 明 者	高 田 弘之	岡山県浅口郡里庄町里見2098番地
⑱ 発 明 者	乾 裕 史	岡山県笠岡市笠岡2430番地
⑰ 出 願 人	東洋薄荷工業株式会社	岡山県浅口郡里庄町大字浜中75番地の1
⑰ 代 理 人	弁理士 高橋 三郎	

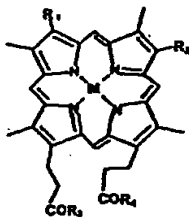
明 細 書

1. 発明の名称

ボルフィリン誘導体とその用途

2. 特許請求の範囲

1. 一般式(1)



(式中、 $R_1$  及び  $R_2$  はそれぞれ  $-CH=CH-$ 、 $-CH(OR)CH_2-$ 、または  $-CH[O-(低級アルキレン-O)]R$ 、 $R_3$  及び  $R_4$  は  $-OH$  または多官能性化合物から水素を除いた残基、 $n$  は 1~2、 $R$  は  $-H$ 、アルキル、アルケニル、パーフルオロアルキル、環式化合物または多官能性化合物から水素を除いた残基、

$M$  は金属)で示される金属ボルフィリン化合物。

2. 請求項 1. 記載の金属ボルフィリン化合物(1)からなる核磁気共鳴造影剤。

3. 癌のイメージングに使用される請求項 2 記載の核磁気共鳴造影剤。

3. 発明の詳細な説明

(イ) 産業上の利用分野

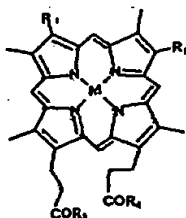
本発明は、ボルフィリン誘導体とその用途、に金属ボルフィリン誘導体を有効成分とする核磁気共鳴造影剤および/または核磁気共鳴による癌の診断剤に関する。

(ロ) 従来の技術

従来から、ボルフィリン誘導体が癌組織に対して、選択的な集積性を有することはよく知られている。しかしながら、癌組織に対する選択性もまだ充分でない。一方、ボルフィリン誘導体は光によって毒性を発揮するため、これを人体に投与した場合、患者は正常組織に集まったボルフィリン誘導体が体外に排出されるまで長時間にわたって暗所にとどまることが必要となる。

また、癌を撮出する核磁気共鳴診断用(MRI)造影剤の開発は、医療分野における近年のテーマの一つである。現在臨床的にはガドリニウム-ジエチレントリアミン五酢酸(Gd-DTPA)が唯一の造影剤として用いられている。しかしながらこの造影剤は体内での分布に組織特異性がなく、ほとんどが細胞外液に分布し、腎臓から直ちに体外へ排泄されてしまうため応用範囲は限られている。そこで組織特異的に分布する造影剤の開発が望まれていた。

核磁気共鳴イメージング(MRI)用造影剤としては常磁性金属のMnやFeが考えられる。PhillipsらがMn-テトラ(4-スルホナトフェニル)ポルフィリン(Mn-TPPS)を合成しMRI効果を発表している[Cancer Research 48, 4894 (1988)]。そしてこの造影剤についてLyons, Patronasらも報告[Magnetic Resonance in Medicine, 4, 24 (1987), Cancer Treatment Reports, 20, 391 (1986)]し、特開平1-275583号にも開示されているが、この



(式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>はそれぞれ-CH=CH<sub>2</sub>、-CH(OR)CH<sub>2</sub>、または-CH[O-(低級アルキレン-O)]R<sub>1</sub>CH<sub>2</sub>、

R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は-OHまたは多官能性化合物から水素を除いた残基、

nは1~2、

Rは-H、アルキル、アルケニル、パーフルオロアルキル、環式化合物または多官能性化合物から水素を除いた残基、

Mは金属)で示される金属ポルフィリン化合物に存する。

上記各記号の意味に関して使用された「低級アルキレン」なる語は炭素数5以下、好ましくは炭素数1~3のアルキレン(例えばエチレン、トリ

メチレン、プロピレン等)を意味し、「アルキル」なる語は炭素数20以下、好ましくは炭素数1~18のアルキル(例えばメチル、エチル、n-プロピル、ヘキシル、オクチル、デシル、ジヒドロシトロネリル、ウンデシル、ドデシル、テトラデシル、オクタデシル等)を意味し、「アルケニル」なる語は炭素数20以下、好ましくは炭素数6~18のアルケニル(例えばヘキセニル、オクテニル、グラニル、シトロネリル、オクタデセニル等)を意味する。

(ハ)発明が解決しようとする問題点

本発明者らは、癌組織に対する良好な集積性を維持したまま光毒性を低減させたポルフィリン誘導体を探索し、癌のイメージングに適したMRI造影剤を提供することを目的として、種々の研究を重ねた。

(ニ)問題を解決するための手段

その結果、前記誘導体[特開H1-

146815号、米国出願375482号

(1989)、欧州出願89112955、3号

(1989)]の中で多官能性基を有する特定の側鎖を結合させたある種の金属ポルフィリン誘導体が、癌組織に対して優れた集積性と腫瘍に低減された光毒性を有し、かつ良好なMRI造影効果を有することを見出した。

本発明は上記の知見に基づいて完成されたものであって、その要旨は式(1)

「パーフルオロアルキル」なる語は炭素数20以下、好ましくは炭素数2~11のパーフルオロアルキル(例えばヘキサフルオロブチル、オクタフルオロベンチル、ドデカフルオロヘプチル、ペンタデカフルオロオクチル等)を意味し、「環式化合物」なる語は7員環以下の環式化合物(例えばシクロヘキシル、メンチル等)を意味する。

「多官能性化合物」なる語は少なくとも2個の官能基(例えば-NH<sub>2</sub>、-OH、-O-、-SH、-S-、-COOH、-CN、ハロゲン等)

を有するものを示し、好ましくはアミノ酸類（例えばグリシン、システイン、グルタミン酸、アラニン、シスチン、アスパラギン酸、アスパラギン、バリン、メチオニン、グルタミン、ロイシン、フェニルアラニン、イソロイシン、セリン、トリプトファン、スレオニン、ヒスチジン、リジン、チロシン等）、ポリアミン類（例えばエチレンジアミン、ヘキサメチレンジアミン、ヒドラジン、テトラエチレンペンタミン等）、多価アルコール類（エチレングリコール、ジエチレングリコール、メチルセロソルブ、エチルセロソルブ、カルビトール、グリセリン等）、複素環式アルコール類（例えばテトラヒドロフルフリルアルコール、テトラヒドロピラン-2-メタノール、3-ピリジン-メタノール等）、アミノアルコール類（例えばモノエタノールアミン、ジメチルアミノエタノール、ヒドロキシアミン、ヒドラジノエタノール等）、シアノアルコール類（例えばエチレンジアミンヒドリン）、含硫アルコール類（例えばメチオノール等）、ハロゲンアルコール類（例えばモノ

ブromoエタノール、トリクロロアルコール等）、フェニルアルコール、タウリン、ヒドロキシ酢酸等が使用されてよい。なお、これらの中には光学活性を持つ物質もあるが、その際にはL体、D体、DL体のどれを使用してもよいし、また合成反応中にDL体に変化したものでもよい。またこれらはアルカリ金属塩の形で使用されてもよい。

本発明の金属ポルフィリン化合物(I)は、自体常法によって製造することができる。通常は、まず式(I)に対応するポルフィリン化合物であって、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>を有するものを構成し（工程a）、ついでこれに金属を導入し（工程b）、得られた金属ポルフィリン化合物のR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>に多官能性化合物（例えばアミノ酸等）の残基を結合せしめる（工程c）。また必ずしも工程（a）、（b）、（c）と順次反応せしめる必要もなく、例えば工程（b）、（a）、（c）または工程（a）、（c）、（b）のように工程順が代わっても良い。

構成工程（aおよびb）はJ. E. Falk著

[Porphyrins and Metalloporphyrins] (Elsevier 発行、1975年)等に記載された常法の方法によってこれを行うことが出来る。例えば式(I)に対応するR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>を有する金属ポルフィリン化合物であるものは、特開昭61-7279号、特開昭61-83185号や特許公報昭63-13997号および特開平1-146815号に記載された方法に従ってこれを調製すれば良い。すなわち工程（a）についてはポルフィリン化合物(I)のR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>側鎖にRを導入すればよいから、多官能性化合物はその水酸基について反応させてもよく、それ以外の官能基（例えばアミノ基）について反応させてもよい。例えば水酸基を有する多官能性化合物を使用する場合にはあらかじめポルフィリン化合物(I)のBr誘導体を調製し、これと多官能性化合物の水酸基との間で反応を進行させることが好ましく、このため多官能性化合物の他の官能基を適宜に保護することが行われてもよい。工程（b）については通常、金属の塩化物、酢酸塩、硫酸塩、硝酸塩等を使

用してこれを行う。金属の種類としては、V、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Rh、Pdなどがあげられる。またこの金属導入工程（b）は（a）工程の前後を問わず、必要に応じ調製して良い。例えば、先ず金属導入工程（b）を行い、ついで金属ポルフィリン化合物のBr誘導体を調製し、これと官能性化合物との間で反応（工程a）を進行させても何ら問題はない。人為的に合成する代わりに、植物や動物のような天然資源からこれを採取してもよい。

このようにして構成した金属ポルフィリン化合物を次に多官能性化合物の残基の結合工程（c）に付す。すなわち、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>の少なくとも一つが水酸基である金属ポルフィリン化合物(I)に多官能性化合物（主としてアミノ酸、ポリアミンおよびアミノアルコール類等）を反応させて、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>の少なくとも一つが多官能性化合物担持金属ポルフィリン化合物(I)を製造する。このものは泉屋ら著「ペプチド合成の基礎と実験」（丸善発行、1985年）等に記載された

常法の方法によってこれを行うことができ、特開昭64-81481号および特開平1-146615号に記載された方法に従ってこれを調製すればよい。人為的に合成する代わりに、植物や動物のような天然資源からこれを採取してもよい。

この場合要は金属ポルフィリン化合物(1)の側鎖に多官能性化合物の残基を導入すればよいから、多官能性化合物はそのアミノ基について反応させてもよく、それ以外の官能基(例えば水酸基)について反応させてもよい。例えばアミノ基を有する多官能性化合物を使用する場合には一般に金属ポルフィリン化合物(1)のR、およびR'、側鎖のカルボキシル基と多官能性化合物のアミノ基との間で反応を進行させることが好ましく、このため前者のカルボキシル基または/および後者のアミノ基を常法の反応性基に変換したり、両者に存在する反応に関与することが好ましくない官能基を適宜に保護することが考慮されてよい。なおいずれの場合も適宜脱水剤や脱酸剤のような反

応促進剤や縮合剤の使用も考慮されてよい。

以下、代表例を挙げて金属ポルフィリン化合物(1)の調製を更に具体的に説明する。例えば、多官能性化合物がアミノ基担持の場合には、先ずR、およびR'の少なくとも一つが水酸基を持った金属ポルフィリン化合物(特開昭61-7279号、昭61-83185号、特許公報昭63-13997号または特開平1-146615号)にアミノ基担持多官能性化合物(例えばアミノ酸メチルエステル等)を溶媒中で縮合剤[例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)や水溶性カルボジイミド(WSC)]等を用いて反応せしめて、R、およびR'の側鎖に少なくとも一つのアミド基担持多官能性化合物が結合した金属ポルフィリン化合物(1)を得る。その具体例としては以下のものを挙げることが出来る。

(1) Mn-プロトポルフィリン

(以下Mn-PPと言う)

(2) Mn-ヘマトポルフィリン

(以下Mn-HPと言う)

(3) Mn-プロトポルフィニル モノチロシン

(以下Mn-PP-monoTyrと言う)

(4) Mn-プロトポルフィニル ジチロシン

(以下Mn-PP-diTyrと言う)

(5) 2,4-ビス(1-メトオキシエチル)-Mn-デューテロポルフィリン(以下C<sub>1</sub>-Mn-DPと言う)

(6) 2,4-ビス(1-メトオキシエチル)-Mn-デューテロポルフィニル ジβ-アミノカプロン酸(以下C<sub>1</sub>-Mn-DP-diBACと言う)

(7) 2,4-ビス(1-エトオキシエチル)-Mn-デューテロポルフィリン(以下C<sub>2</sub>-Mn-DPと言う)

(8) 2,4-ビス[1-(2-シアノエチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロポルフィリン(以下CN-Mn-DPと言う)

(9) 2,4-ビス[1-(2-シアノエチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロポルフィニル

ジアスバラギン酸(以下CN-Mn-DP-diAspと言う)

(10) 2-[1-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]-4-エタニル-Mn-デューテロポルフィリン(以下monoEG-Mn-DPと言う)

(11) 2-[1-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]-4-エタニル-Mn-デューテロポルフィニル モノグリシン(以下monoEG-Mn-DP-monoGlyと言う)

(12) 2-[1-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]-4-エタニル-Mn-デューテロポルフィニル ジグリシン(以下monoEG-Mn-DP-diGlyと言う)

(13) 2-[1-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]-4-エタニル-Mn-デューテロポルフィニル ジアスバラギン酸(以下monoEG-Mn-DP-diAspと言う)

(14) 2-[1-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]-4-エタニル-Mn-デューテロ

ボルフィニル ジフェニルアラニン (以下 mono EG-Mn-DP-diphe と いう)

(15) 2-[1-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]-4-エチル-Mn-デューテロボルフィニル ジチロシン (以下 mono EG-Mn-DP-dityr と 言う)

(16) 2,4-ビス[1-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィリン (以下 EG-Mn-DP と 言う)

(17) 2,4-ビス[1-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィニル モノグリシン (以下 EG-Mn-DP-monoG と 言う)

(18) 2,4-ビス[1-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィニル ジグリシン (以下 EG-Mn-DP-diG と 言う)

(19) 2,4-ビス[1-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィニル モノセリン (以下 EG-Mn-DP-

DP-diphe と 言う)

(25) 2,4-ビス[1-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィニル モノチロシン (以下 EG-Mn-DP-monoTyr と 言う)

(26) 2,4-ビス[1-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィニル ジチロシン (以下 EG-Mn-DP-dityr と 言う)

(27) 2,4-ビス[1-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィニル ジ6-アミノカブロン酸 (以下 EG-Mn-DP-6diAC と 言う)

(28) 2,4-ビス[1-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィニル ジ6-アミノカプロイル ジアスパラギン酸 (以下 EG-Mn-DP-di6AC-diAsp と 言う)

(29) 2,4-ビス[1-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフ

monoSer と 言う)

(20) 2,4-ビス[1-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィニル ジセリン (以下 EG-Mn-DP-diSer と 言う)

(21) 2,4-ビス[1-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィニル モノアスパラギン酸 (以下 EG-Mn-DP-monoAsp と 言う)

(22) 2,4-ビス[1-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィニル ジアスパラギン酸 (以下 EG-Mn-DP-diAsp と 言う)

(23) 2,4-ビス[1-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィニル モノフェニルアラニン (以下 EG-Mn-DP-monoPhe と 言う)

(24) 2,4-ビス[1-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィニル ジフェニルアラニン (以下 EG-Mn-

イニル ジトラネキサム酸 (以下 EG-Mn-DP-ditxa と 言う)

(30) 2,4-ビス[1-(2-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィリン (以下 DEG-Mn-DP と 言う)

(31) 2,4-ビス[1-(2-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィニル ジアスパラギン酸 (以下 DEG-Mn-DP-diAsp と 言う)

(32) 2,4-ビス[1-(2-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィニル ジ6-アミノカブロン酸 (以下 DEG-Mn-DP-di6AC と 言う)

(33) 2,4-ビス[1-(2-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィニル ジ6-アミノカプロイル ジアスパラギン酸 (以下 DEG-Mn-DP-di6AC-diAsp と 言う)

(34) 2, 4-ビス[1-(2, 3-ジヒドロオキシプロピルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィリン (以下G.-Mn-DPと書く)

(35) 2, 4-ビス[1-(2, 3-ジヒドロオキシプロピルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸 (以下G.-Mn-DP-diAspと書く)

(36) 2, 4-ビス[1-(2, 3-ジヒドロオキシプロピルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィニル ジ6-アミノカブロン酸 (以下G.-Mn-DP-di6ACと書く)

(37) 2, 4-ビス[1-(2, 3-ジヒドロオキシプロピルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィニル ジ6-アミノカプロイル ジアスバラギン酸 (以下G.-Mn-DP-di6AC-diAspと書く)

(38) 2, 4-ビス(1-プロポオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸 (以下C.-Mn-DP-diAspと書く)

(39) 2, 4-ビス(1-フトオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸 (以下C.-Mn-DP-diAspと書く)

(40) 2-(1-フェネチルオキシエチル)-4-エタニル-Mn-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸 (以下C.-Mn-DP-diAspと書く)

(41) 2, 4-ビス(1-デシルオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィニル ジグリシン (以下C.-Mn-DP-diGlyと書く)

(42) 2, 4-ビス(1-デシルオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィニル ジアラニン (以下C.-Mn-DP-diAlaと書く)

(43) 2, 4-ビス(1-デシルオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィニル ジロイシン (以下C.-Mn-DP-diLeuと書く)

(44) 2, 4-ビス(1-デシルオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィニル ジセリン (以下C.-Mn-DP-diSerと書く)

(45) 2, 4-ビス(1-デシルオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィニル ジシステイン (以下C.-Mn-DP-diCysと書く)

Mn-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸 (以下C.-Mn-DP-diAspと書く)

(46) 2, 4-ビス(1-ペンチルオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸 (以下C.-Mn-DP-diAspと書く)

(47) 2, 4-ビス(1-ヘキシルオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸 (以下C.-Mn-DP-diAspと書く)

(48) 2, 4-ビス(1-オクチルオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィニル ジグリシン (以下C.-Mn-DP-diGlyと書く)

(49) 2, 4-ビス(1-オクチルオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸 (以下C.-Mn-DP-diAspと書く)

(50) 2, 4-ビス(1-フェネチルオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸 (以下C.-Mn-DP-diAspと書く)

(51) 2, 4-ビス(1-デシルオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸 (以下C.-Mn-DP-diAspと書く)

(52) 2, 4-ビス(1-デシルオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィニル ジ-D-アスバラギン酸 (以下C.-Mn-DP-di[D]Aspと書く)

(53) 2, 4-ビス(1-デシルオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィニル ジグルタミン酸 (以下C.-Mn-DP-diGluと書く)

(54) 2, 4-ビス(1-デシルオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィニル ジフェニルアラニン (以下C.-Mn-DP-diPheと書く)

(55) 2, 4-ビス(1-デシルオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィニル ジグリシルジアスバラギン酸 (以下C.-Mn-DP-diGly-diAspと書く)

(56) 2, 4-ビス(1-デシルオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィニル ジロイシルジ

アスバラギン酸 (以下  $C_{10}-Mn-DP-di$   
 $Leu-diAsp$  と言う)

)

(57) 2、4-ビス (1-デシルオキシエチル)  
 $-Mn$ -デューテロボルフィニル ジフェニルア  
 ラニルジアスバラギン酸 (以下  $C_{10}-Mn-DP$   
 $-diPho-diAsp$  と言う)

(58) 2- (1-デシルオキシエチル) -4-エ  
 テニル- $Mn$ -デューテロボルフィニル ジロイ  
 シン (以下  $C_{10}(.....)-Mn-DP-diLeu$  と  
 言う)

(59) 2- (1-デシルオキシエチル) -4-エ  
 テニル- $Mn$ -デューテロボルフィニル ジグル  
 タミン酸 (以下  $C_{10}(.....)-Mn-DP-di$   
 $Gl u$  と言う)

(60) 2、4-ビス (1-グラニルオキシエチル)  
 $-Mn$ -デューテロボルフィリン (以下  $C_{10}$   
 $(.....)-Mn-DP$  と言う)

(61) 2、4-ビス (1-グラニルオキシエチル)  
 $-Mn$ -デューテロボルフィニル ジアスバラ

(67) 2- (1-ジヒドロシトロネリルオキシエ  
 チル) -4-エテニル- $Mn$ -デューテロボルフ  
 イニル ジアスバラギン酸 (以下  $C_{10}(.....)$   
 $-Mn-DP-diAsp$  と言う)

(68) 2、4-ビス (1-メンチルオキシエチル)  
 $-Mn$ -デューテロボルフィリン (以下  $C_{10}$   
 $(.....)-Mn-DP$  と言う)

(69) 2、4-ビス (1-メンチルオキシエチル)  
 $-Mn$ -デューテロボルフィニル ジアスバラ  
 ギン酸 (以下  $C_{10}(.....)-Mn-DP-di$   
 $Asp$  と言う)

(70) 2- (1-メンチルオキシエチル) -4-  
 エテニル- $Mn$ -デューテロボルフィニル ジア  
 スバラギン酸 (以下  $C_{10}(.....)-Mn-$   
 $DP-diAsp$  と言う)

(71) 2、4-ビス (1-ウンデシルオキシエチ  
 ル) - $Mn$ -デューテロボルフィニル ジアスバ  
 ラギン酸 (以下  $C_{11}-Mn-DP-diAsp$  と言  
 う)

(72) 2、4-ビス (1-ドデシルオキシエチル

ギン酸 (以下  $C_{12}(.....)-Mn-DP-diAsp$   
 と言う)

(82) 2、4-ビス (1-シトロネリルオキシエ  
 チル) - $Mn$ -デューテロボルフィリン (以下  
 $C_{10}(.....)-Mn-DP$  と言う)

(83) 2、4-ビス (1-シトロネリルオキシエ  
 チル) - $Mn$ -デューテロボルフィニル モノア  
 スバラギン酸 (以下  $C_{10}(.....)-Mn-DP-$   
 $monoAsp$  と言う)

(84) 2、4-ビス (1-シトロネリルオキシエ  
 チル) - $Mn$ -デューテロボルフィニル ジアス  
 バラギン酸 (以下  $C_{10}(.....)-Mn-DP-di$   
 $Asp$  と言う)

(85) 2、4-ビス (1-ジヒドロシトロネリル  
 オキシエチル) - $Mn$ -デューテロボルフィリン  
 (以下  $C_{10}(.....)-Mn-DP$  と言う)

(86) 2、4-ビス (1-ジヒドロシトロネリル  
 オキシエチル) - $Mn$ -デューテロボルフィニル  
 ジアスバラギン酸 (以下  $C_{10}(.....)-Mn-$   
 $DP-diAsp$  と言う)

$-Mn$ -デューテロボルフィニル ジグリシン  
 (以下  $C_{10}-Mn-DP-diGlu$  と言う)

(73) 2、4-ビス (1-ドデシルオキシエチ  
 ル) - $Mn$ -デューテロボルフィニル ジアスバ  
 ラギン酸 (以下  $C_{12}-Mn-DP-diAsp$  と言  
 う)

(74) 2、4-ビス (1-ドデシルオキシエチル)  
 $-Mn$ -デューテロボルフィニル ジグルタミ  
 ン酸 (以下  $C_{12}-Mn-DP-diGlu$  と言う)

(75) 2、4-ビス (1-ドデシルオキシエチル)  
 $-Mn$ -デューテロボルフィニル ジアスバル  
 チルテトラグリシン (以下  $C_{12}-Mn-DP-di$   
 $Asp-tetraGlu$  と言う)

(76) 2、4-ビス (1-ドデシルオキシエチル)  
 $-Mn$ -デューテロボルフィニル ジアスバル  
 チルテトラアスバラギン酸 (以下  $C_{12}-Mn-$   
 $DP-diAsp-tetraAsp$  と言う)

(77) 2- (1-ドデシルオキシエチル) -4-  
 エテニル- $Mn$ -デューテロボルフィニル ジア  
 スバラギン酸 (以下  $C_{12}(.....)-Mn-DP-di$

A s pと書く)

(78) 2, 4-ビス(1-トリデシルオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸(以下C<sub>13</sub>-Mn-DP-diA s pと書く)

(79) 2, 4-ビス(1-テトラデシルオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸(以下C<sub>14</sub>-Mn-DP-diA s pと書く)

(80) 2, 4-ビス(1-テトラデシルオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィニル ジアスバルチルテトラアスバラギン酸(以下C<sub>14</sub>-Mn-DP-diA s p-tetra A s pと書く)

(81) 2, 4-ビス(1-ファルネシルオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィリン(以下C<sub>15</sub>(aromatic)-Mn-DPと書く)

(82) 2, 4-ビス(1-ファルネシルオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸(以下C<sub>15</sub>(aromatic)-Mn-DP-diA s pと書く)

C<sub>16</sub>(aromatic)-Mn-DPと書く)

(88) 2, 4-ビス(1-オクタデセニルオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸(以下C<sub>18</sub>(aromatic)-Mn-DP-diA s pと書く)

(89) 2, 4-ビス(1-オクタデセニルオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィニル ジアスバルチルテトラアスバラギン酸(以下C<sub>18</sub>(aromatic)-Mn-DP-diA s p-tetra A s pと書く)

(90) 2, 4-ビス(1-フィチルオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィリン(以下C<sub>20</sub>(aromatic)-Mn-DPと書く)

(91) 2, 4-ビス(1-テトラヒドロフルフリルオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィリン(以下 $\pi$ -F r a n-Mn-DPと書く)

(92) 2, 4-ビス(1-テトラヒドロフルフリルオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸(以下 $\pi$ -F r a n-Mn-DP-diA s pと書く)

(83) 2, 4-ビス(1-ファルネシルオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィニル ジ6-アミノカプロイル ジアスバラギン酸(以下C<sub>16</sub>(aromatic)-Mn-DP-di6 A C-diA s pと書く)

(84) 2, 4-ビス(1-ファルネシルオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィニル ジ12-アミノドデカノイル ジアスバラギン酸(以下C<sub>16</sub>(aromatic)-Mn-DP-di12 A D-diA s pと書く)

(85) 2, 4-ビス(1-ヘキサデシルオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸(以下C<sub>16</sub>-Mn-DP-diA s pと書く)

(86) 2, 4-ビス(1-オクタデシルオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィニル ジアスバルチルテトラアスバラギン酸(以下C<sub>18</sub>-Mn-DP-diA s p-Tetra A s pと書く)

(87) 2, 4-ビス(1-オクタデセニルオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィリン(以下

(93) 2, 4-ビス[1-(テトラヒドロ-2-ピランメチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィリン(以下 $\pi$ -P y r a n-Mn-DPと書く)

(94) 2, 4-ビス[1-(テトラヒドロ-2-ピランメチルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸(以下 $\pi$ -P y r a n-Mn-DP-diA s pと書く)

(95) 2, 4-ビス(1-ニコチニルオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィリン(以下N c t-Mn-DPと書く)

(96) 2, 4-ビス(1-ニコチニルオキシエチル)-Mn-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸(以下N c t-Mn-DP-diA s pと書く)

(97) 2, 4-ビス[1-(2-メチルチオプロピルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフィリン(以下M s p-Mn-DPと書く)

(98) 2, 4-ビス[1-(2-メチルチオプロピルオキシ)エチル]-Mn-デューテロボルフ



イニル ジアスバラギン酸 (以下 Mn-DP-diAsp と言う)

(99) 2、4-ビス (1-オクタフルオロペンチルオキシエチル) - Mn-デューテロボルフィリン (以下 C<sub>18</sub> - Mn-DP と言う)

(100) 2、4-ビス (1-オクタフルオロペンチルオキシエチル) - Mn-デューテロボルフィニル ジグリシン (以下 C<sub>18</sub> - Mn-DP-diGlu と言う)

(101) 2 - (1-オクタフルオロペンチルオキシエチル) - 4-エタニル - Mn-デューテロボルフィニル ジグリシン (以下 C<sub>18</sub> - Mn-DP-diGlu と言う)

(102) 2、4-ビス (1-オクタフルオロペンチルオキシエチル) - Mn-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸 (以下 C<sub>18</sub> - Mn-DP-diAsp と言う)

(103) 2 - (1-オクタフルオロペンチルオキシエチル) - 4-エタニル - Mn-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸 (以下 C<sub>18</sub> -

(108) Fe-プロトボルフィニル ジグリシン (以下 Fe-PP-diGlu と言う)

(109) 2 - [1 - (2-ヒドロオキシエチルオキシ) エチル] - 4-エタニル - Fe-デューテロボルフィリン (以下 monoEG-Fe-DP と言う)

(110) 2 - [1 - (2-ヒドロオキシエチルオキシ) エチル] - 4-エタニル - Fe-デューテロボルフィニル ジグリシン (以下 monoEG-Fe-DP-diGlu と言う)

(111) 2、4-ビス [1 - (2-ヒドロオキシエチルオキシ) エチル] - Fe-デューテロボルフィニル モノアスバラギン酸 (以下 EG-Fe-DP-monoAsp と言う)

(112) 2、4-ビス [1 - (2-ヒドロオキシエチルオキシ) エチル] - Fe-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸 (以下 EG-Fe-DP-diAsp と言う)

(113) 2、4-ビス (1-ヘキシルオキシエチル) - Fe-デューテロボルフィニル ジアスバラ

Mn-DP-diAsp と言う)

(104) 2、4-ビス (1-グラニルオキシエチル) - Mn-デューテロボルフィニル ジ (p-トリフルオロメチル) フェニルアラニルジグルタミン酸 (以下 C<sub>18</sub> - Mn-DP-diPhe<sub>18</sub> - diGlu と言う)

(105) 2、4-ビス (1-ドデシルオキシエチル) - Mn-デューテロボルフィニル ジ (p-トリフルオロメチル) フェニルアラニン (以下 C<sub>18</sub> - Mn-DP-diPhe<sub>18</sub> と言う)

(106) 2、4-ビス (1-ドデシルオキシエチル) - Mn-デューテロボルフィニル ジ (p-トリフルオロメチル) フェニルアラニルジグルタミン酸 (以下 C<sub>18</sub> - Mn-DP-diPhe<sub>18</sub> - diGlu と言う)

(107) 2 - (1-ドデシルオキシエチル) - 4-エタニル - Mn-デューテロボルフィニル ジ (p-トリフルオロメチル) フェニルアラニン (以下 C<sub>18</sub> - Mn-DP-diPhe<sub>18</sub> と言う)

ギン酸 (以下 C<sub>18</sub> - Fe-DP-diAsp と言う)

(114) 2、4-ビス (1-オクチルオキシエチル) - Fe-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸 (以下 C<sub>18</sub> - Fe-DP-diAsp と言う)

(115) 2、4-ビス (1-デシルオキシエチル) - Fe-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸 (以下 C<sub>18</sub> - Fe-DP-diAsp と言う)

(116) 2、4-ビス (1-ドデシルオキシエチル) - Fe-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸 (以下 C<sub>18</sub> - Fe-DP-diAsp と言う)

(117) 2 - (1-ドデシルオキシエチル) - 4-エタニル - Fe-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸 (以下 C<sub>18</sub> - Fe-DP-diAsp と言う)

(118) 2、4-ビス (1-ヘキシルオキシエチル) - Co-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸 (以下 C<sub>18</sub> - Co-DP-diAsp と言う)

- )
- (119) 2, 4-ビス(1-デシルオキシエチル)  
-Co-デューテロボルフィニル ジアスバラギ  
ン酸(以下C<sub>10</sub>-Co-DP-diAspと言う)
- (120) 2, 4-ビス(1-ドデシルオキシエチル)  
-Co-デューテロボルフィニル ジアスバラ  
ギン酸(以下C<sub>12</sub>-Co-DP-diAspと言う)
- )
- (121) Cu-プロトボルフィニル モノセリン(以  
下) Cu-PP-monoSerと言う)
- (122) 2-[1-(2-ヒドロキシエチルオキ  
シ)エチル]-4-エタニル-Cu-デューテロ  
ボルフィリン(以下monoEG-Cu-DPと言う)
- )
- (123) 2, 4-ビス(1-ヘキシルオキシエチル)  
-Cu-デューテロボルフィニル ジアスバラ  
ギン酸(以下C<sub>6</sub>-Cu-DP-diAspと言う)
- )
- (124) 2, 4-ビス(1-オクタシルオキシエチル)  
-Cu-デューテロボルフィニル ジアスバラ  
ギン酸(以下C<sub>8</sub>-Cu-DP-diAspと言う)
- )
- (130) 2, 4-ビス(1-ヘキシルオキシエチル)  
-VO-デューテロボルフィニル ジアスバラ  
ギン酸(以下C<sub>6</sub>-VO-DP-diAspと言う)
- )
- (131) 2, 4-ビス(1-ヘキシルオキシエチル)  
-Ga-デューテロボルフィニル ジアスバラ  
ギン酸(以下C<sub>6</sub>-Ga-DP-diAspと言う)
- )
- (132) 2, 4-ビス(1-ヘキシルオキシエチル)  
-In-デューテロボルフィニル ジアスバラ  
ギン酸(以下C<sub>6</sub>-In-DP-diAspと言う)
- )
- (133) 2, 4-ビス(1-ヘキシルオキシエチル)  
-デューテロボルフィニル ジアスバラギン酸  
(以下C<sub>6</sub>-DP-diAspと言う)

本発明による金属ボルフィリン錯塩体(I)の  
医薬品製剤の製造は自公知法により行われ、本  
発明による(I)を適当な緩衝液で溶解するだけ  
でよい。好適な添加物は例えば医薬的に認可で

- ギン酸(以下C<sub>6</sub>-Cu-DP-diAspと言う)
- )
- (125) 2, 4-ビス(1-デシルオキシエチル)  
-Cu-デューテロボルフィニル ジアスバラギ  
ン酸(以下C<sub>10</sub>-Cu-DP-diAspと言う)
- (126) 2, 4-ビス(1-ドデシルオキシエチル)  
-Cu-デューテロボルフィニル ジアスバラ  
ギン酸(以下C<sub>12</sub>-Cu-DP-diAspと言う)
- )
- (127) 2, 4-ビス(1-ヘキシルオキシエチル)  
-Ni-デューテロボルフィニル ジアスバラ  
ギン酸(以下C<sub>6</sub>-Ni-DP-diAspと言う)
- )
- (128) 2, 4-ビス(1-ヘキシルオキシエチル)  
-Rh-デューテロボルフィニル ジアスバラ  
ギン酸(以下C<sub>6</sub>-Rh-DP-diAspと言う)
- )
- (129) 2, 4-ビス(1-ヘキシルオキシエチル)  
-Pd-デューテロボルフィニル ジアスバラ  
ギン酸(以下C<sub>6</sub>-Pd-DP-diAspと言う)

きる溶解補助剤(例えば有機溶媒)、pH調整剤  
(例えば酸、塩基、緩衝液)、安定剤(例えばア  
スコルビン酸)、賦形剤(例えばグルコース)、  
等強化剤(例えば塩化ナトリウム)などが配合さ  
れても良い。

本発明による薬剤はMRI造影剤としての必要  
十分な特性すなわちT<sub>1</sub>緩和時間の短縮、腫瘍に  
対する特異的集積性、無光毒性、水溶性などを充  
分満足しているものである。

本発明による薬剤の良好な水溶性は、高濃度溶  
液(100mg/ml)の製造を可能とし、更に  
本発明による薬剤は試験管内だけでなく生体内で  
も高い安定性を示す。

一般に、MRI造影剤として適用するためには  
本発明の薬剤を5mg~50mg/kg体重の量  
で投与するのが望ましい。

また本発明の金属ボルフィリン化合物(I)は  
誘導体の種類によって腫瘍組織および個々の他の  
器官、例えば肝臓、腸ならびに腎臓等も別々に  
MRI造影することができる。

## (ホ) 作用

本発明にかかる金属ポルフィリン化合物(1)は、ポルフィリン骨格の側鎖に少なくとも1つの多官能性化合物残基を有する点に化学構造上の特徴を有し、その結果種々の生理学的もしくは薬理学的特性を発揮する。

これらポルフィリン誘導体は癌細胞に選択的に集積し、かつ癌細胞からの排泄が遅い。なお、正常な臓器や細胞からは速やかに排泄されるため、それらに損傷を与えることはない。元来、ポルフィリン誘導体の殆どどのものは光に対して強い作用を有するが、本発明に従って金属ポルフィリン誘導体の側鎖に多官能性化合物残基を導入することによって正常組織からの排泄性を高めるとともに、光毒性の発現を強力抑制するようデザインした誘導体が可能となった。また、金属ポルフィリンの金属を常磁性金属とし常磁性金属ポルフィリン誘導体とすることによってT<sub>1</sub>緩和時間の短縮をはかることができた。これらの特性(癌集積性、無光毒性、T<sub>1</sub>緩和時間の短縮)に基づき、本

次いでメタノール28mlに溶解した酢酸マンガナン4水和物10.2gを加え3時間還流した(マンガンの導入)。

反応後、反応液を減圧濃縮し、残渣を2N KOH/EtOH 60mlを加えて加水分解を行った(エステルのカン化)。

1N HClで中和後、一昼夜冷蔵庫で静置すると暗赤褐色の沈殿が生成した。沈殿物を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し(溶離液：酢酸エチル-メタノール層液)にて精製して、2,4-ビス(1-ドデシルオキシエチル)-デューテロポルフィリンのマンガンの錯体を得た(1.1g)。

得られた錯体全量を常法によりジシクロヘキシルアミン(DCHA)でDCHA塩とした。

本DCHA塩全量をクロロホルム18mlおよびアセトニトリル9mlを加えて溶解した。次いでアスバラギン酸ジメチルエステル[Asp(OMe)]塩酸塩1.1gを加え、攪拌下でWSC0.8gを徐々に加えて2時間反応せしめ

発明の金属ポルフィリン誘導体は特定の臓器、特に癌や悪性腫瘍に対するMRI診断剤として有用である。

## (ヘ) 実施例

次に実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明する。

## 実施例 1

金属ポルフィリン化合物(1)の合成

特願H1-146815号に掲げた方法により合成した。

出発原料としてプロトポルフィリンジメチルエステル3gを用い、これに10% HBr/HOAc 30mlを加え一昼夜攪拌した。続いて反応液を減圧濃縮し、残渣にアルコール類(例えばドデシルアルコール C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>OH) 18mlを加えて、室温下、一昼夜攪拌反応した(ポルフィリン誘導体へのアルコール残基の導入)。水を加えて暗紫色沈殿物を生成せしめ濾取した(2.8g)。

得られた沈殿物をメタノール36mlに溶解し

た。反応後、反応液を水洗、分液後クロロホルム層を濾取した。得られた濃縮物をメタノール-酢酸エチル-n-ヘキサンにて再結晶化を行い、2,4-ビス(1-ドデシルオキシエチル)-Mn-デューテロポルフィニル ジアスバラギン酸ナトリウムメチルエステル(1.2g)を得た。

得られたアミド体全量を常法により、KOH/EtOHで加水分解を行い目的物の粗結晶を得た。次いで、この粗結晶をオクチルシリカゲル(C.)中圧高速分取液体クロマトグラフィー[溶離液：MeOH-H<sub>2</sub>O(9:1)]にて精製を行い、2,4-ビス(1-ドデシルオキシエチル)-Mn-デューテロポルフィニル ジアスバラギン酸[C<sub>12</sub>-Mn-DP-diAsp(73)]を得た(0.68g、全収率10.7%)。

## 実施例 2

C<sub>12</sub>-Mn-DP-diAsp(51)の質量分析

C<sub>12</sub>-Mn-DP-diAsp

( 子式:  $C_{10}H_{10}N_2O_4Mn$ 、分子式量: 1. 196. 58) を二次イオン質量分析法にて本品の質量を測定した。その結果、 $m/z = 1. 161$ 、 $1. 183$  および  $1. 205$  にピークを認め、各々  $[MH-2H_2O]^+$ 、 $[M-2H_2O+Na]^+$  および  $[M-H-2H_2O+2Na]^+$  であり目的物であることが確かめられた。 $C_{10}-Mn-DP-diAsp$  (51) の二次イオン質量分析のスペクトルを図2に示す。

### 実施例 3

各薬剤の *in vitro* における  $T_1$  緩和時間の測定および緩和度の算出

各誘導体は  $1/15M$  リン酸緩衝液 (pH 8. 0) に溶解し、糖体の濃度を約  $0. 09mM$ 、 $0. 18mM$ 、 $0. 9mM$  濃度とし  $T_1$  緩和時間の測定を行った。測定は以下の条件で行った。

測定装置: JEOL FSE-60C

磁場強度: 1. 4T

共振周波数: 60MHz

測定法: Saturation Recovery

表 1

化合物名	$T_1$	$1/T_1$	緩和度
(39) $C_6-Mn-DP-diAsp$	0. 585	1. 458	10. 9
(41) $C_6-Mn-DP-diAsp$	0. 751	1. 280	9. 6
(44) $C_{10}(various)-Mn-DP-diAsp$	0. 718	1. 393	11. 2
(46) $C_{10}-Mn-DP-diGly$	1. 043	0. 959	6. 1
(51) $C_{10}-Mn-DP-diAsp$	1. 028	0. 975	6. 8
(53) $C_{10}-Mn-DP-diGlu$	1. 243	0. 805	4. 9
(51) $C_{10}(various)-Mn-DP-diAsp$	1. 040	0. 962	6. 7
(72) $C_{10}-Mn-DP-diAsp$	1. 224	0. 817	5. 3
(82) $C_{10}(various)-Mn-DP-diAsp$	0. 965	1. 036	8. 5
(83) $C_{10}(various)-Mn-DP-diGAC-diAsp$	1. 060	0. 943	8. 5
(84) $C_{10}(various)-Mn-DP-diI2AC-diAsp$	1. 240	0. 806	7. 0
(88) $C_{10}(various)-Mn-DP-diAsp$	1. 350	0. 741	4. 8
(113) $C_6-Fe-DP-diAsp$	1. 667	0. 600	2. 2
(118) $C_6-Co-DP-diAsp$	2. 024	0. 494	1. 0
(123) $C_6-Cu-DP-diAsp$	1. 984	0. 509	1. 2
(127) $C_6-Ni-DP-diAsp$	1. 874	0. 537	1. 1
(131) $C_6-Cd-DP-diAsp$	1. 958	0. 511	1. 2
(132) $C_6-In-DP-diAsp$	2. 037	0. 491	1. 0
(133) $C_6-DP-diAsp$	2. 022	0. 495	0. 9
7777 $1/15M$ リン酸緩衝液	2. 509	0. 40	

ペトリ皿 (3. 5cm) に入れ2日間培養した。各薬剤を種々の濃度に調製し、先のペトリ皿に加え30分間培養し、リン酸緩衝液で洗浄した。2〜3分放置後 cold spot PIGL-SK (halogen lamp 150W) 5分間 ( $5. 8mW/cm^2$ ) 光照射した。なお光照射は  $600nm$  以下の波長はカットした。

(  $90^\circ - t - 90^\circ$  )

パルス繰返時間: 10sec

測定温度: 25℃ (室温)

各誘導体の緩和度は、濃度と直線関係にあったのでリン酸緩衝液の緩和速度をブランクとして次式に従い緩和度を算出した。

$$\text{緩和度} = \frac{1/T_1(S) - 1/T_1(R)}{C}$$

$T_1(S)$ : 誘導体が存在する時の緩和速度

$T_1(R)$ : 誘導体が存在しない時の緩和速度

$C$ : 誘導体の濃度 ( $mM$ )

各薬剤の *in vitro* 中における  $T_1$  緩和時間および緩和度を表1に示す。

以上の結果  $Mn$  ボルフィリン誘導体は緩和度が高くMRI造影剤として有用であると思われる。

### 実施例 4

光照射による光毒性の判定 (*in vitro*)

特開 H 2-080791 号に掲げた方法により試験を行った。

HGC-27細胞  $1 \times 10^4$  個 ( $1m^2$ ) を

その後、48時間培養し、生存細胞数を計測した。一方、対照として光照射中アルミホイルにて光を遮断した群を設けた。光細胞破壊効果は  $ID_{50}$  (50%細胞増殖阻害率) により求めた。図3に  $C_{10}-Mn-DP-diAsp$  (41)、 $C_6-Ga-DP-diAsp$  (131) および  $C_6-DP-diAsp$  (133) による細胞増殖阻害率のグラフを示す。図から明らかなように  $Mn$  誘導体である  $C_{10}-Mn-DP-diAsp$  (41) は他の群と比較して光毒性がないことを示している。

### 実施例 5

$C_{10}(various)-Mn-DP-diAsp$

(82) 注射液の調製

$C_{10}(various)-Mn-DP-diAsp$  (82) 5gにリン酸緩衝液 (pH 8. 0) 90mlを加えて溶解し、ついでpH調整のため  $0. 1N NaOH$  10mlを加えて全量を  $100ml$  ( $50mg/ml$ , pH 7. 3) とした。次いで無菌濾過を行いながら無菌バイアルに

5 ml ずつ分注し、MRI造影剤とした。さらに必要に応じ分注後、使用時まで凍結保存した。

### 寒 風 例 B'

C 1019700000 - M n - D P - d i A s p

(82) 注射液のTLCおよびHPLCにおける  
純度

実施例 5で得られたC<sub>18</sub>-silica-Mn-DP-diAsp(82)注射液の濃度をオクテシリカゲル(C。)薄層板(RP-8、メルク社製)上、メタノール-水(95:5)を用いて展開した。その結果R<sub>f</sub> 0.6付近にのみスポットを認めた。さらに、HPLC分析[カラム:ワコーシルBC(8)4.0×150mm、溶離液:メタノール:水:酢酸(87.5:7.5:5)、流速:1ml/min、検出波長:370nm]を行ったところ、R<sub>t</sub> 4.6分に1本のピークを認め純度は98.5%以上であった。

### 實施例 7

C.....-Mn-DP-diAsp

C, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840,

実施例 5と同様に調製したC<sub>18</sub> saturated  
Mn-DP-d<sub>1</sub> Asp (8.2)注射液を生理的  
食塩水で2.5倍に希釈し20mg/mlの濃度  
とし、これと同量の新鮮凍結血漿を加えて(10  
mg/ml, pH7.1)、体温(36.5℃)  
、遮光下に静置し、本剤調製時、1日、1週間、  
2週間、および3週間後に実施例 6に準じて、  
本剤のTLCおよびHPLC純度を測定した。

その結果、各測定時点での本薬剤の化学的純度はTLC分析では1スポット、HPLC分析では約98.5%であり本薬剤は少なくとも3週間安定であることが分かった。

### 實 施 例 9

C 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000 1001 1002 1003 1004 1005 1006 1007 1008 1009 1010 1011 1012 1013 1014 1015 1016 1017 1018 1019 1020 1021 1022 1023 1024 1025 1026 1027 1028 1029 1030 1031 1032 1033 1034 1035 1036 1037 1038 1039 1040

( 8 2 ) の 恒 産 動 物 実 験

C i s t e r n e n - M n - D P - d i A s p

(82) 注射剤の *in vitro* 中での安定性

C 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000 1001 1002 1003 1004 1005 1006 1007 1008 1009 1010 1011 1012 1013 1014 1015 1016 1017 1018 1019 1020 1021 1022 1023 1024 1025 1026 1027 1028 1029 1030 1031 1032 1033 1034 1035 1036 1037 1038 1039 1040 1

(B2) 注射液の純度を経時的にTLCおよびHPLC分析することにより本薬剤のin vitro 中での安定性を評価した。

実施例 5 に従って調製した C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>・Mn-DP-diAsp (82) 注射液を生理的食塩水で5倍に希釈し 10 mg/ml の濃度とし室温、遮光下に静置し、本剤調製時、1日、1週間、1か月、および1か年後に実施例 6 に準じて、本剤の TLC および HPLC 純度を測定した。

その結果、各測定時点での本薬剤の化学的純度はTLC分析では1スポット、HPLC分析では約98.5%であり本薬剤は少なくとも1か年安定であることが分かった。

### 案例例 8

C 1 5 ( r e p e a t ) - M n - D P - d i A s p

(82) 注射液の新鮮凍結血漿 (in vivo) 中の安定性

(B2) の人乳胚移植SHRラットにおけるMRI造影効果を検討した。

Cisplatin-Mn-DP-diAsp  
(82) 注射液(投与量75mg/kg)を人乳  
癌移植SHRラットに静注し、6時間後にMRI  
撮像した。本薬剤投与による撮像結果から、腫瘍  
が明瞭に描画することが分かった。そのMRI撮  
像を第4図および第5図に示す。

### 實施例 10

試験群 [C<sub>1</sub>-Mn-DP-diAsp (41)  
( ) および C<sub>1</sub>.....-Mn-DP-di  
Asp (82) ] ならびに対照群 (薬剤非投与、  
Mn-TPPS) の担癌動物実験

試験群【C<sub>1</sub>-Mn-DP-diAsp(41)  
)およびC<sub>1</sub>(7,7,7,7-tetramethyl-4,4'-biphenyl)-Mn-DP-di  
Asp(82)】ならびに対照群(薬剤非投与・  
Mn-TPPS)のコロン26(大腸癌)移植マ  
ウスにおけるMRI造影効果を検討した。

試験群 [C<sub>1</sub>-Mn-DP-diAsp (41  
) および C<sub>1</sub>(r.r.r.r.r.r.r.r.)-Mn-DP-di

Asp (82) ] ならびに対照群 (薬剤非投与、Mn-TPPS) 注射液 (投与量 50 mg/kg) をコロシ 26 (大腸癌) 移植マウスに静注し、3 時間後に MRI 撮像した。薬剤投与による撮像結果から、試験群 [C<sub>12</sub>-Mn-DP-di Asp (41) および C<sub>12</sub>-Mn-DP-di Asp (82) ] は対照群には見られない明瞭な腫瘍描画を示していた。その MRI 画像を第 6 図に示す。

#### 実施例 11

試験群 [EG-Mn-DP-di Asp (22) ]、C<sub>12</sub>-Mn-DP-di Asp (38) および C<sub>12</sub>-Mn-DP-di Asp (73) ] ならびに対照群 (薬剤非投与、Mn-TPPS) の拒絶動物実験

試験群 [EG-Mn-DP-di Asp (22) ]、C<sub>12</sub>-Mn-DP-di Asp (38) および C<sub>12</sub>-Mn-DP-di Asp (73) ] ならびに対照群 (薬剤非投与、Mn-TPPS) のコロシ 26 (大腸癌) 移植マウスにおける MRI 造

影効果を検討した。

試験群 [C<sub>12</sub>-Mn-DP-di Asp (73) ] および C<sub>12</sub>-Mn-DP-di Asp (82) ] ならびに対照群 (薬剤非投与) 各注射液 (投与量 10 mg/kg) を人乳癌移植 SHR ラットに静注し、6 時間後および 24 時間後に MRI 撮像した。(ただしこの撮像に際しては腫瘍制限画像処理を施した。) 薬剤投与による撮像結果から、試験群特に C<sub>12</sub>-Mn-DP-di Asp (73) は明瞭な腫瘍描画を示していたが薬剤無投与では腫瘍描画が出来なかった。その MRI 画像を第 9 図および第 10 図に示す。

#### (ト) 発明の効果

本発明のボルフィリン誘導体 (1.) は in vitro および in vivo において安定な化合物であり容易に調製することができる。該ボルフィリン誘導体は癌細胞への集積性を有し、しかも正常細胞に対して毒性を発現することがなく、緩和度も高いので MRI 造影剤に理想的な誘導体である。また、

影効果を検討した。

試験群 [EG-Mn-DP-di Asp (22) ]、C<sub>12</sub>-Mn-DP-di Asp (38) および C<sub>12</sub>-Mn-DP-di Asp (73) ] ならびに対照群 (薬剤非投与、Mn-TPPS) 各注射液 (投与量 30 mg/kg) をコロシ 26 (大腸癌) 移植マウスに静注し、5 時間後に MRI 撮像した。薬剤投与による撮像結果から、試験群特に C<sub>12</sub>-Mn-DP-di Asp (73) は明瞭な腫瘍描画を示していたが対照群では腫瘍描画が出来なかった。その MRI 画像を第 7 図および第 8 図に示す。

#### 実施例 12

試験群 [C<sub>12</sub>-Mn-DP-di Asp (73) ] および C<sub>12</sub>-Mn-DP-di Asp (82) ] ならびに対照群 (薬剤非投与) の拒絶動物実験

試験群 [C<sub>12</sub>-Mn-DP-di Asp (73) ] および C<sub>12</sub>-Mn-DP-di Asp (82) ] ならびに対照群 (薬剤非投与)

癌の病態を投与後僅かな時間で鮮明にかつ迅速に検査できる。

このような特性に鑑み、該ボルフィリン誘導体は MRI 用造影剤および各種腫瘍の診断剤としてきわめて有用である。

#### 4. 図面の簡単な説明

第 1 図および第 2 図は C<sub>12</sub>-Mn-DP-di Asp (43) および C<sub>12</sub>-Mn-DP-di Asp (51) の二次イオン質量スペクトルをそれぞれ示す。

第 3 図は次の各種薬剤投与後の細胞増殖阻害率を示す。

● : C<sub>12</sub>-Mn-DP-di Asp (41)

光照射無し

○ : C<sub>12</sub>-Mn-DP-di Asp (41)

光照射有り

▲ : C<sub>12</sub>-Ga-DP-di Asp (131)

光照射無し

△ : C<sub>12</sub>-Ga-DP-di Asp (131)

光照射有り

■ : C<sub>12</sub>-DP-diAsp (133)

光照射無し

□ : C<sub>12</sub>-DP-diAsp (133)

光照射有り

第4図および第5図はC<sub>12</sub>-Mn-DP-diAsp (82) 投与6時間後の人乳癌移植SHRラットにおけるMRI画像の写真。

第6図は左側から薬剤非投与、C<sub>12</sub>-Mn-DP-diAsp (41)、C<sub>12</sub>-Mn-DP-diAsp (82) およびMn-TPPSの投与3時間後のコロン26 (大腸癌) 移植マウスのMRI画像の写真。

第7図は左側から薬剤非投与、C<sub>12</sub>-Mn-DP-diAsp (73)、EG-Mn-DP-diAsp (22)、C<sub>12</sub>-Mn-DP-diAsp (38)、Gd-ATN-10およびMn-TPPS投与6時間後のコロン26 (大腸癌) 移植マウスのMRI画像の写真。

第8図はC<sub>12</sub>-Mn-DP-diAsp (73) 投与5時間後のコロン26 (大腸癌) 移植マウ

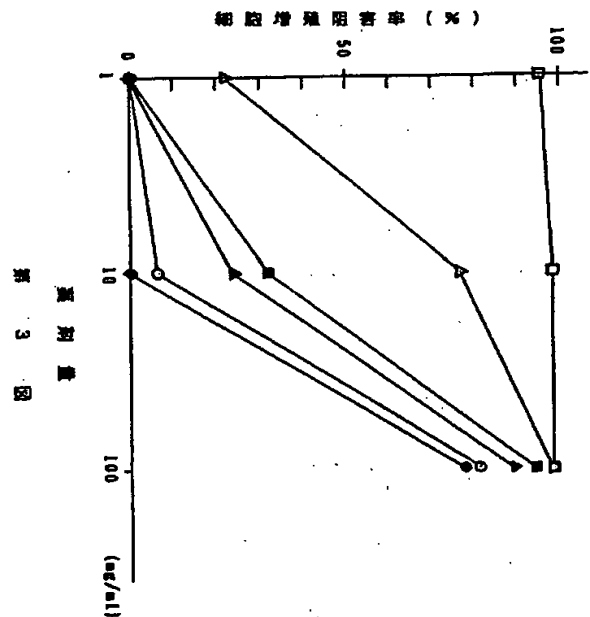
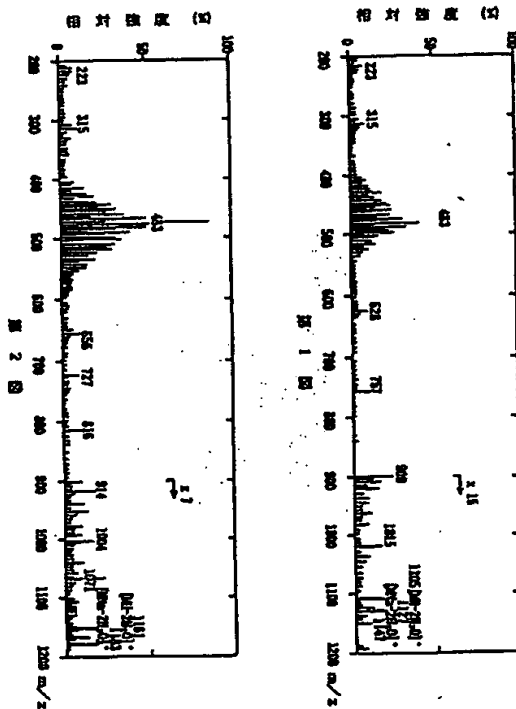
スのMRI画像の写真。

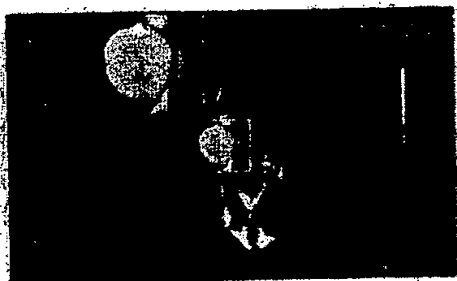
第9図は上段からC<sub>12</sub>-Mn-DP-diAsp (73) 投与6時間後、投与24時間後および薬剤非投与の人乳癌移植SHRラットにおけるMRI画像の写真。

第10図は上段からC<sub>12</sub>-Mn-DP-diAsp (82) 投与6時間後、投与24時間後および薬剤非投与の人乳癌移植SHRラットにおけるMRI画像の写真をそれぞれ示す (矢印の部分が腫瘍である)。

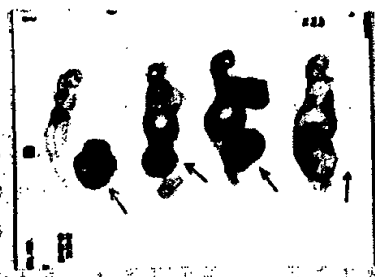
特許出願人 東洋海荷工業株式会社

代理人 弁護士 高橋 三郎





第 4 図



第 6 図



第 5 図



第 7 図



第 8 図



第 9 図



第 10 図



手続補正書 (方式)

平成2年10月27日

特許庁長官 樋 松 敏 殿

1. 事件の表示 平成2年特許願第168499号
2. 発明の名称 ポルフィリン誘導体とその用途
3. 補正をする者  
事件との関係 特許出願人

住 所 岡山県瀬口郡里庄町大字浜中  
75番地の1

名 称 東洋薄荷工業株式会社

代表取締役 東 山 龍 雄

4. 代理人 〒100

住 所 東京都千代田区丸の内2-4-1  
丸ビル654区 電話 03 (281) 0075

氏 名 井 藤 士 高 橋 三 郎

方式 ③  
審査

特許庁  
2.10.23

5. 補正命令の日付

平成2年9月10日 (発送日平成2年9月25日)

6. 補正の対象

明細書の図面の簡単な説明の欄

7. 補正の内容

明細書の図面の簡単な説明の中

- (a) 55頁7行目の17字目と18字目との間に
- (b) 55頁12行目の11字目と12字目との間に
- (c) 55頁18行目の11字目と12字目との間に
- (d) 56頁1行目の7字目と8字目との間に
- (e) 56頁5行目の6字目と7字目との間に
- (f) 56頁9行目の12字目と13字目との間にそれぞれ「による生物の形態について」なる文字を挿入する。

以上

**(54) PORPHYRIN DERIVATIVE AND USE THEREOF**

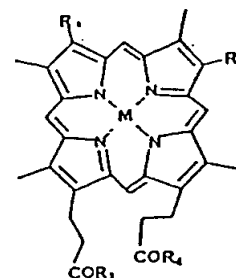
- (11) 4-59779 (A) (43) 26.2.1992 (19) JP  
 (21) Appl. No. 2-168499 (22) 28.6.1990  
 (71) TOUYOU HATSUKA KOGIYOU K.K. (72) ISAO SAKATA(4)  
 (51) Int. Cl.<sup>7</sup> C07D487/22, A61K49/00

**NEW MATERIAL:** A metal porphyrin compound of the formula ( R ) and R<sub>2</sub> are each -CH=CH<sub>2</sub>, -CH(OR)CH<sub>3</sub> or -CH(O-(lower alkylene-O)nR)CH<sub>2</sub>; R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are each -OH or residue formed by eliminating H from polyfunctional compound; n is 1 or 2; R is H, alkyl, alkenyl, perfluoroalkyl or residue formed by eliminating OH from cyclic or polyfunctional compound; M is metal.

**EXAMPLE:** 2,4-Bis(1-dodecyloxyethyl)-Mn-deuteroporphyrinyl diaspartate.

**USE:** A contrast medium for nuclear magnetic resonance, a diagnostic agent for nuclear magnetic resonance.

**PREPARATION:** For example, a porphyrin compound having R<sub>1</sub> or R<sub>2</sub> corresponding to the formula is prepared, and a metal is introduced into this compound, and residues of a polyfunctional compound (e.g. amino acid) are bound to the R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> of the resulting metal porphyrin compound, thus obtaining the objective porphyrin derivative of the formula.

**(54) PORPHYRIN COMPOUND**

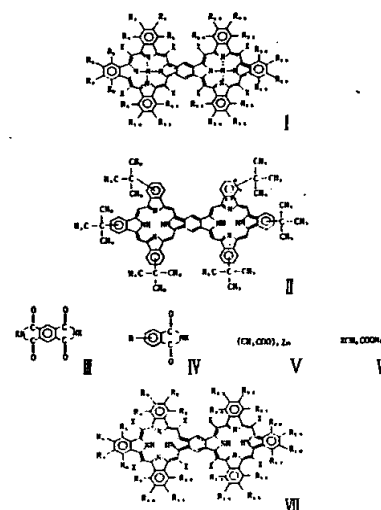
- (11) 4-59780 (A) (43) 26.2.1992 (19) JP  
 (21) Appl. No. 2-169329 (22) 27.6.1990  
 (71) RICOH CO LTD (72) NAGAO KOBAYASHI  
 (51) Int. Cl.<sup>7</sup> C07D487/22, B41M5/26, G03G5/06, H01L29/28, H01L31/04

**NEW MATERIAL:** A compound of formula I (R<sub>1</sub>-R<sub>22</sub> are each H, alkyl, alkoxy, halogen, nitro, amino, aromatic hydrocarbon or heterocycle; X is H, alkyl, aromatic hydrocarbon or heterocycle; M is H, metal, metal oxide or metal halide).

**EXAMPLE:** A compound of formula II.

**USE:** A dye, catalyst, electrophotographic sensitizer, photoelectric conversion element, optical recording medium, etc.

**PREPARATION:** For example, a reaction is made between compounds of formulas III, IV, V, and VI, respectively, into a compound of the formula I (where, M is Zn). Thence, this compound is put to Zn elimination into a new intermediate of formula VII, and a metal is then introduced into this intermediate, thus obtaining the objective compound of the formula I.

**(54) CEPHALOSPORIN DERIVATIVE**

- (11) 4-59781 (A) (43) 26.2.1992 (19) JP  
 (21) Appl. No. 2-171981 (22) 28.6.1990  
 (71) OTSUKA PHARMACEUT CO LTD (72) HIROSHI ISHIKAWA(6)  
 (51) Int. Cl.<sup>7</sup> C07D501/36, A61K31/545, A61K31/55, C07D513/04

**NEW MATERIAL:** A compound of formula I (X and Y are such that one of them is methylene, the other being S; Z is alkylene; R<sup>1</sup> is heterocyclic thiomethyl having 1-4 heteroatom(s) (N or S) (heterocyclic fragment may have alkyl, carboxyalkyl, carboxy or OH); R<sup>2</sup> is carboxyl or carboxylate) or its salt.

**EXAMPLE:** (6S,7S)-7-((Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(1,5-dihydroxy-4-pyridon-2-ylmethoxyimino)acetamido)-3-(5-carboxymethyl-4-methylthiazol-2-ylthiomethyl)-isocephem-4-carboxylic acid.

**USE:** An antifungal agent.

**PREPARATION:** For example, one of compounds of formula IV including the objective compound of the formula I can be obtained by reaction between an amino compound of formula II (R<sup>3</sup> is H or ester residue) and a carboxylic acid compound of formula III (R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are each R<sup>3</sup>).

